

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Juli 2004 (15.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/058775 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 498/08**, (74) Anwalt: REITSTÖTTER-KINZEBACH; Ludwigsplatz 4, 67059 Ludwigshafen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/014832

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Dezember 2003 (23.12.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 61 272.2 27. Dezember 2002 (27.12.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];, 67056 Ludwigshafen (DE).

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: KINDLER, Alois [DE/DE]; Rosenweg 3, 67269 Grünstadt (DE). BURKHART, Kirsten [DE/DE]; Ortwinstr. 3, 67069 Ludwigshafen (DE). HENKELMANN, Jochem [DE/DE]; Bassermannstr. 25, 68165 Mannheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KNOLL, Christian [DE/DE]; Otto-Dill-Str. 4, 67141 Neuhofen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR THE CONTINUOUS PRODUCTION OF INTERMEDIATE PRODUCTS IN ORDER TO OBTAIN 3-HYDROXYPYRIDINE COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR KONTINUIERLICHEN HERSTELLUNG VON ZWISCHENPRODUKTEN FÜR DIE HERSTELLUNG VON 3-HYDROXYPYRIDIN-VERBINDUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for the continuous production of substituted 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ene compounds of formula (I), whereby an oxazole compound (II) and a protected 2-butene-1,4-diol (III) are continuously supplied to a reaction zone, in a molar ratio III:II of at least 1:1, and a product flow containing the compound (I) is continuously discharged from the reaction zone, the reaction zone being embodied as a system with a low level of back mixing.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von substituierten 7-Oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-en-Verbindungen der Formel (I), indem man einer Reaktionszone kontinuierlich eine Oxazolverbindung II und ein geschütztes 2-Buten-1,4-diol III in einem Molverhältnis III:II von wenigstens 1:1 zuführt und aus der Reaktionszone kontinuierlich einen die Verbindung I enthaltenden Produktstrom austrägt, wobei die Reaktionszone als ein System mit geringer Rückvermischung ausgestaltet ist.

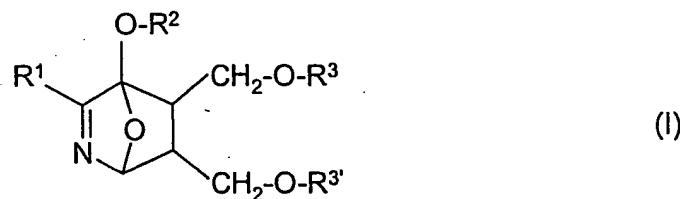
WO 2004/058775 A1

Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von Zwischenprodukten für die Herstellung von 3-Hydroxypyridin-Verbindungen

Beschreibung

5

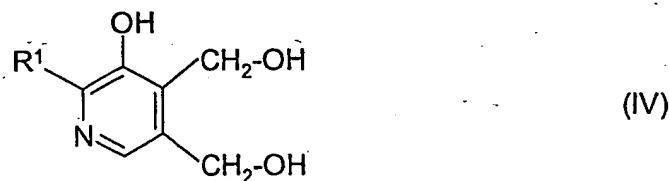
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



10

worin R¹ für Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes Alkyl und R² für gegebenenfalls substituiertes Alkyl stehen und R³, R^{3'} unabhängig voneinander Hydroxyl-Schutzgruppen bedeuten, die gegebenenfalls miteinander verknüpft sind, als Zwischenprodukte für die Herstellung von 3-Hydroxypyridin-Verbindungen der allgemeinen Formel IV und von deren Säureadditionssalzen:

15



worin R¹ für Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes Alkyl steht.

20

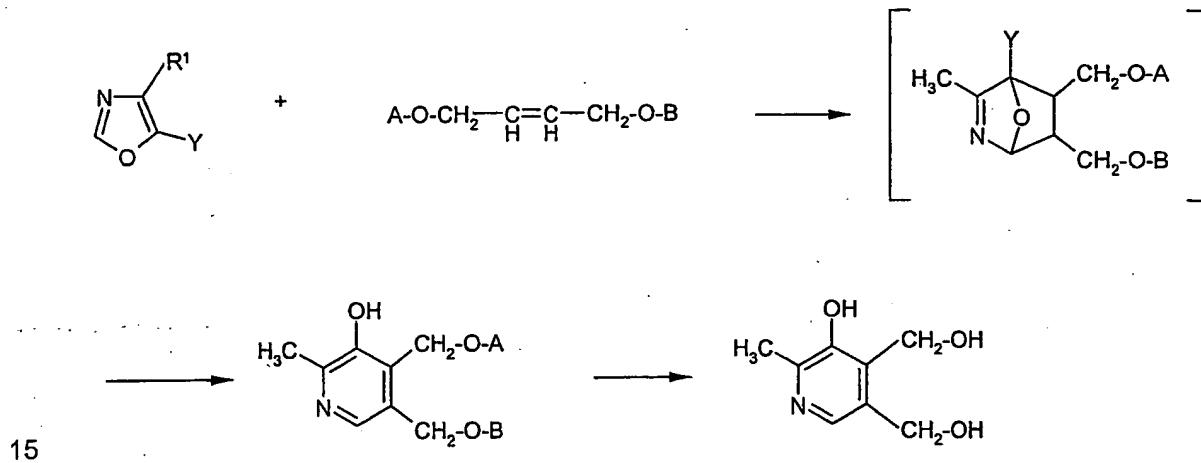
Bei der Verbindung der allgemeinen Formel IV, worin R¹ für Methyl steht, handelt es sich bekanntermaßen um Pyridoxin, das als Hydrochlorid die wichtigste Handelsform des Vitamin B₆ darstellt. Verbindungen der allgemeinen Formel IV sind daher von besonderem wirtschaftlichen Interesse.

25

Unter den fünf bekannten Synthesewegen für Pyridoxin und analoge 3-Hydroxypyridine IV hat sich insbesondere eine Synthese etabliert, bei der man den Pyridinring durch eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion aufbaut. Einen Überblick über die Synthese von Pyridoxin, via "Diels-Alder-Reaktion" findet man in Ullmann's Encyclopedia of In-

dustrial Chemistry, 5. Edition on CD-Rom, Wiley-VCH 1997, Kapitel Vitamines – Vitamine B₆.

Hierzu werden 4-Methyloxazole, die in der 5-Position eine Alkoxygruppe oder einen 5 Nitril-Substituenten tragen, mit einem geeigneten Dienophil, beispielsweise mit Maleinsäure und deren Derivate oder mit einem geschützten Derivat des 2-Buten-1,4-Diols umgesetzt. Je nach Reaktionsbedingungen und Einsatzstoffen aromatisiert das dabei 10 erhaltene Diels-Alder-Addukt spontan oder nach Zusatz katalytischer Säuremengen unter Abspaltung des Substituenten der 5-Position des Oxazols zu einem 3-Hydroxy- 15 pyridin, das in der 4- und der 5-Positionen zwei Substituenten aufweist, die sich nach üblichen Verfahren zur Umwandlung von funktionellen Gruppen bzw. zur Entschützung in Hydroxymethylgruppen umwandeln lassen. Die Synthese von Pyridoxin bzw. seines Säureadditionssalzes via Diels-Alder-Reaktion ist in dem folgenden Schema für ein geschütztes 2-Buten-1,4-diolderivat als Dienophil dargestellt.



In dem Schema steht Y für CN oder einen gegebenenfalls substituierten Alkoxy-Substituenten. A und B sind übliche Hydroxyl-Schutzgruppen, die gegebenenfalls durch eine Bindung miteinander verbunden sind.

Obwohl sich zur Herstellung von Pyridoxin einzig die Syntheseroute via Diels-Alder-Reaktion wirtschaftlich etabliert hat, finden sich in der Literatur keine Hinweise auf eine kontinuierliche Reaktionsführung der Diels-Alder-Reaktion. Eigene Untersuchungen der Anmelderin haben gezeigt, dass eine Übertragung der bekannten diskontinuierlichen Umsetzung von Oxazol-Verbindungen mit geschützten Derivaten des 2-Buten-1,4-diols auf ein üblicherweise rückvermischt kontinuierliches Verfahren zu schlechteren Ausbeuten führt. Außerdem wird im Vergleich zur diskontinuierlichen Reaktions-

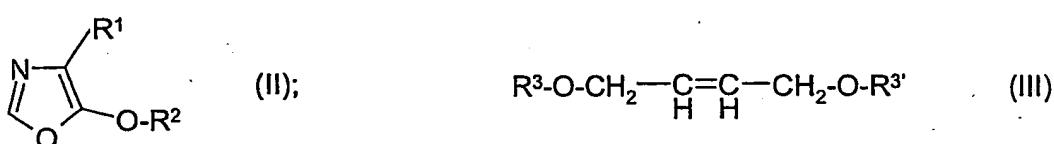
führung eine verstärkte Aromatisierung des Diels-Alder-Addukts zur Pyridinverbindung beobachtet. Letztere kann sich aufgrund ihrer im Vergleich zum Diels-Alder-Addukt geringeren Löslichkeit aus dem flüssigen Reaktionsmedium als Feststoff abscheiden, was die Handhabung der Reaktion insbesondere bei kontinuierlicher Reaktionsführung 5 zusätzlich erschwert.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von Diels-Alder-Addukten der allgemeinen Formel I wie eingangs definiert bereitzustellen, das diese Nachteile nicht aufweist.

10

Diese Aufgabe konnte überraschenderweise durch ein Verfahren gelöst werden, bei dem man in eine Reaktionszone, die als System mit geringer Rückvermischung ausgestaltet ist, kontinuierlich ein Oxazol der Formel II und ein geschütztes 2-Buten-1,4-diol der Formel III

15



worin R^1 , R^2 , R^3 und R^3' die zuvor genannten Bedeutungen aufweisen, in einem Molverhältnis III:II von wenigstens 1:1 zuführt, und aus der Reaktionszone kontinuierlich die Verbindung II austrägt.

20

Demnach betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, indem man einer Reaktionszone kontinuierlich eine Oxazolverbindung der allgemeinen Formel II und ein Butendiol-Derivat der allgemeinen Formel III in einem Molverhältnis III:II von wenigstens 1:1 zuführt und aus der Reaktionszone kontinuierlich einen die Verbindung I enthaltenden Produktstrom austrägt, wobei die Reaktionszone als ein System mit geringer Rückvermischung ausgestaltet ist.

In den Formeln I und II steht der Begriff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl für einen 30 linearen oder verzweigten Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 10 und insbesondere 1 bis 6 C-Atomen, der teilweise oder vollständig halogeniert sein kann und/oder einen oder zwei, von Halogen verschiedene Substituenten aufweisen kann. Beispiele für geeignete Substituenten sind Nitro, Amino, OH, Phenyl, Furyl, Thienyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl,

gesättigtes 5 bis 8-gliedriges Heterocycl, das 1, 2 oder 3 nicht benachbarte Heteroatome, ausgewählt unter O und S aufweist, C₁-C₄-Alkoxy und C₁-C₄-Alkylthio, wobei Phenyl, Furyl und Thienyl ihrerseits einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt unter C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder Halogen aufweisen können.

5

Halogen steht hierbei insbesondere für Fluor oder Chlor.

Beispiele für Alkyl mit 1 bis 10 und insbesondere 1 bis 6 C-Atomen sind: Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl oder 1,1-Dimethylethyl; 10 n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-3-methylpropyl, n-Heptyl, 1-Methylhexyl, 2-Methylhexyl, 1-Ethylpentyl, 2-Ethylpentyl, 15 n-Octyl, 1-Methylheptyl und 2-Ethylhexyl.

Beispiele für C₁-C₄-Alkoxy sind: Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy oder 1,1-Dimethylethoxy.

20

Beispiele für C₁-C₄-Alkylthio sind: Methylthio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, n-Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio oder 1,1-Dimethylethylthio.

25

Substituiertes Alkyl ist insbesondere C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl und C₁-C₄-Alkyl-C₁-C₄-thioalkyl. Hierbei bedeuten:

30

C₁-C₄-Halogenalkyl: einen C₁-C₄-Alkylrest, der partiell oder vollständig durch Fluor, Chlor, Brom und/oder Iod substituiert ist, also z.B. Chlormethyl, Dichlormethyl, Trichlormethyl, Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlorfluormethyl, Dichlorfluor-methyl, Chlordinfluormethyl, 2-Fluorethyl, 2-Chlorethyl, 2-Bromethyl, 2-Iodethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2-fluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl, Pentafluorethyl, 2-Fluorpropyl, 3-Fluorpropyl, 2,2-Difluorpropyl, 2,3-Difluorpropyl, 2-Chlorpropyl, 3-Chlorpropyl, 2,3-Dichlorpropyl, 2-Brompropyl, 3-Brompropyl, 3,3,3-Trifluorpropyl, 3,3,3-Trichlorpropyl, 35 2,2,3,3,3-Pentafluorpropyl, Heptafluorpropyl, 1-(Fluormethyl)-2-fluorethyl,

1-(Chlormethyl)-2-chlorethyl, 1-(Brommethyl)-2-bromethyl, 4-Fluorbutyl, 4-Chlorbutyl, 4-Brombutyl oder Nonafluorbutyl;

C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl: durch C₁-C₄-Alkoxy, wie vorstehend genannt, substituiertes
 5 C₁-C₆-Alkyl, also z.B. Methoxymethyl, Ethoxymethyl, Propoxymethyl, (1-Methylethoxy)methyl, Butoxymethyl, (1-Methylpropoxy)methyl, (2-Methylpropoxy)-methyl, (1,1-Dimethylethoxy)methyl, 2-(Methoxy)ethyl, 2-(Ethoxy)ethyl, 2-(Propoxy)ethyl, 2-(1-Methylethoxy)ethyl, 2-(Butoxy)ethyl, 2-(1-Methylpropoxy)ethyl, 2-(2-Methylpropoxy)ethyl, 2-(1,1-Dimethylethoxy)ethyl, 2-(Methoxy)-propyl,
 10 2-(Ethoxy)propyl, 2-(Propoxy)propyl, 2-(1-Methylethoxy)-propyl, 2-(Butoxy)propyl, 2-(1-Methylpropoxy)propyl, 2-(2-Methylpropoxy)propyl, 2-(1,1-Dimethylethoxy)propyl, 3-(Methoxy)propyl, 3-(Ethoxy)-propyl, 3-(Propoxy)propyl, 3-(1-Methylethoxy)propyl, 3-(Butoxy)propyl, 3-(1-Methylpropoxy)propyl, 3-(2-Methylpropoxy)propyl, 3-(1,1-Dimethylethoxy)propyl, 2-(Methoxy)butyl, 2-(Ethoxy)butyl, 2-(Propoxy)butyl, 2-(1-Methylethoxy)butyl, 2-(Butoxy)butyl, 2-(1-Methylpropoxy)butyl,
 15 2-(2-Methylpropoxy)butyl, 2-(1,1-Dimethylethoxy)butyl; 3-(Methoxy)butyl, 3-(Ethoxy)butyl, 3-(Propoxy)butyl, 3-(1-Methylethoxy)butyl, 3-(Butoxy)-butyl, 3-(1-Methylpropoxy)butyl, 3-(2-Methylpropoxy)butyl, 3-(1,1-Dimethylethoxy)butyl, 4-(Methoxy)butyl, 4-(Ethoxy)-butyl, 4-(Propoxy)butyl, 4-(1-Methylethoxy)butyl, 4-(Butoxy)-butyl, 4-(1-Methylpropoxy)butyl, 4-(2-Methylpropoxy)butyl oder
 20 4-(1,1-Dimethylethoxy)butyl;

C₁-C₄-Alkylthio-C₁-C₆-alkyl: durch C₁-C₄-Alkylthio, wie vorstehend genannt, substituiertes C₁-C₆-Alkyl, also z.B. Methylthiomethyl, Ethylthiomethyl, Propylthiomethyl,
 25 (1-Methylethylthio)methyl, Butylthiomethyl, (1-Methylpropylthio)methyl, (2-Methylpropylthio)methyl, (1,1-Dimethylethylthio)methyl, 2-(Methylthio)ethyl, 2-(Ethylthio)ethyl, 2-(Propylthio)ethyl, 2-(1-Methylethylthio)ethyl, 2-(Butylthio)ethyl, 2-(1-Methylpropylthio)-ethyl, 2-(2-Methylpropylthio)ethyl, 2-(1,1-Dimethylethylthio)ethyl, 2-(Methylthio)-propyl, 2-(Ethylthio)propyl, 2-(Propylthio)propyl, 2-(1-Methylethylthio)-propyl, 2-(Butylthio)-propyl, 2-(1-Methylpropylthio)propyl, 2-(2-Methylpropylthio)propyl, 2-(1,1-Dimethylethylthio)propyl, 2-(Methylthio)butyl, 2-(Ethylthio)butyl, 2-(Propylthio)butyl, 2-(1-Methylethylthio)butyl, 2-(Butylthio)butyl,
 30 2-(1-Methylpropylthio)butyl, 2-(2-Methylpropylthio)butyl, 2-(1,1-Dimethylethylthio)butyl, 2-(Methylthio)butyl, 3-(Methylthio)propyl, 3-(Ethylthio)-propyl, 3-(Propylthio)propyl, 3-(1-Methylethylthio)propyl, 3-(Butylthio)propyl, 3-(1-Methylpropylthio)propyl, 3-(2-Methylpropylthio)propyl, 3-(1,1-Dimethylethylthio)propyl, 2-(Methylthio)butyl, 2-(Ethylthio)butyl, 2-(Propylthio)butyl, 2-(1-Methylethylthio)butyl, 2-(Butylthio)butyl,
 35 2-(1-Methylpropylthio)butyl, 2-(2-Methylpropylthio)butyl, 2-(1,1-Dimethylethylthio)butyl,

3-(Methylthio)butyl, 3-(Ethylthio)butyl, 3-(Propylthio)butyl, 3-(1-Methylethylthio)butyl,
 3-(Butylthio)-butyl, 3-(1-Methylpropylthio)butyl, 3-(2-Methylpropylthio)butyl,
 3-(1,1-Dimethylethylthio)butyl, 4-(Methylthio)butyl, 4-(Ethylthio)-butyl, 4-(Propylthio)-
 butyl, 4-(1-Methylethylthio)butyl, 4-(Butylthio)-butyl, 4-(1-Methylpropylthio)butyl,
 5 4-(2-Methylpropylthio)butyl oder 4-(1,1-Dimethylethylthio)butyl;

Vorzugsweise steht R^2 in den Formeln I und II für einen unsubstituierten C_1 - C_6 -Alkylrest. R^1 steht insbesondere für C_1 - C_4 -Alkyl und speziell für Methyl.

10. In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform setzt man ein Oxazol II ein, worin R^1 für Methyl und R^2 für n-Butyl steht.

Prinzipiell können die Reste R^3 und $R^{3'}$ in Formel III für jede beliebige Alkohol-Schutzgruppe stehen. Bevorzugt steht R^3 und $R^{3'}$ für eine säurelabile Schutzgruppe:
 15 Bevorzugte säurelabile Schutzgruppen sind beispielsweise aus T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1981, S. 14-71 sowie aus P.J. Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme-Verlag Stuttgart, 2000, Chapter 2 bekannt. Bevorzugte Schutzgruppen sind insbesondere solche, welche die OH-Gruppen in V als Acetal, Ketal oder als Ester einer anorganischen Oxo-Säure wie
 20 Schwefelsäure schützen.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Gruppen R^3 und $R^{3'}$ über eine Bindung miteinander verbunden und leiten sich von einem Aldehyd oder einem Keton, insbesondere einem aliphatischen Aldehyd oder einem aliphatischen Keton und speziell von einem aliphatischen Aldehyd mit 2 bis 6 C-Atomen ab:
 25 Dementsprechend stehen R^3 und $R^{3'}$ gemeinsam für einen bivalenten Rest der Formel CR^4R^5 , worin R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes Alkyl stehen, z. B. für C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_6 -Halogenalkyl und C_1 - C_4 -Alkoxy. Hierbei hat der Begriff substituiertes Alkyl die vorgenannte Bedeutung. Insbesondere
 30 steht R^4 für Wasserstoff. R^5 steht vorzugsweise für unsubstituiertes Alkyl, insbesondere für C_1 - C_6 -Alkyl und speziell für Isopropyl oder 2-Butyl.

Üblicherweise führt man das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindung I in flüssiger Phase durch, da die Einsatzstoffe in der Regel unter Reaktionsbedingungen flüssig sind. Gegebenenfalls kann man der Reaktionsmischung ein organi-

sches Lösungsmittel zusetzen. Beispiele für geeignete Lösungsmittel sind aliphatische und cycloaliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Hexan, Octan, Cyclohexan, technische Kohlenwasserstoffgemische, z. B. Benzinfaktionen, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Toluol, Xylole, Cumol, tert.-Butylbenzol und dergleichen, weiterhin aliphatische und 5 alicyclische Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, tert.-Butylmethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan sowie Mischungen dieser Lösungsmittel. In einer bevorzugten Ausführungsform arbeitet man in Abwesenheit eines organischen Lösungsmittels (Lösungsmittelanteil < 10 Gew.-%, insbesondere < 5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Einsatzstoffe).

10

Erfindungsgemäß ist die Reaktionszone als ein System mit geringer Rückvermischung ausgestaltet. Hierdurch erreicht man eine engere Verweilzeit-Verteilung der Reaktanten in der Reaktionszone und damit gleichzeitig eine geringere Rückvermischung von Produkt mit Edukt.

15

Eine geringe Rückvermischung ist in der Regel dann gegeben, wenn das Reaktionssystem, d.h. Reaktionszone und die darin befindliche Reaktionsmischung bei gegebener Reaktionstemperatur und -druck, durch eine Bodensteinzahl $B_0 \geq 2$ und insbesondere $B_0 \geq 4$ charakterisiert ist. Die Bodenstein-Zahl B_0 wiederum kann in an sich bekannter Weise für ein Reaktionssystem über die Verweilzeitverteilungskurve ermittelt werden (siehe z.B. Chemische Reaktionstechnik, Band 1, 2. Aufl., Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1992, Kapitel 9, insbesondere Seiten 321-342; siehe auch H. Bockhorn "Mathematical Modeling" Kapitel 4.3. in Ullmanns Encyclopedia of Industrial Chemistry. 5. Edition on CD-ROM, Wiley-VCH 1997 sowie V. Hlavacek, Model Reactors and Their Design Equations" Kapitel 3, in Ullmanns Encyclopedia of Industrial Chemistry. 5. Edition on CD-ROM, Wiley-VCH 1997.

Die Massnahmen, die zur Verringerung der Rückvermischung vorgenommen werden müssen, sind dem Fachmann hinreichend geläufig, beispielsweise aus Chemische 30 Reaktionstechnik, Band 1, 2. Aufl., Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1992, Kapitel 9, insbesondere Seiten 331-342. In der Regel erreicht man die gewünschte geringe Rückvermischung dadurch, dass die Reaktionszone wenigstens zwei in Reihe geschaltete, kontinuierlich durchströmte Reaktionsstufen aufweist.

In einer ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Reaktionszone als wenigstens 2-stufige Rührkesselkaskade ausgestaltet. Für derartige Systeme kann näherungsweise von einer Bodensteinzahl B_0 von ungefähr 4 ausgegangen werden.

- 5 In einer anderen Ausführungsform der Erfindung ist die Reaktionszone als Strömungsrohr ohne Produktrückführung ausgestaltet. Vorzugsweise ist das Strömungsrohr durch eine Bodenstein-Zahl $B_0 \geq 5$, vorzugsweise ≥ 20 , insbesondere ≥ 50 , beispielsweise durch eine Bodensteinzahl B_0 im Bereich von 50 bis 200 und insbesondere im Bereich von 100 bis 150 charakterisiert. Vorzugsweise weist das Strömungsrohr ein
- 10 Verhältnis von Länge : Durchmesser von wenigstens 5:1, vorzugsweise wenigstens 10:1, insbesondere im Bereich von 10:1 bis 1000:1 auf.

Für die Umsetzung der Oxazolverbindung II mit dem geschützten Butendiol-Derivat III ist es von Vorteil, das Butendiol-Derivat III im Überschuss, bezogen auf die erforderliche Stöchiometrie einzusetzen. Vorzugsweise führt man daher die Oxazolverbindung II und das Butendiol-Derivat III der Reaktionszone in einem Molverhältnis III:II von wenigstens 2:1, insbesondere wenigstens 5:1 und besonders bevorzugt im Bereich von 5:1 bis 20:1 zu.

- 20 Die für die Umsetzung erforderlichen Reaktionstemperaturen liegen üblicherweise bei wenigstens 120 °C und insbesondere bei wenigstens 140 °C. Sie werden vorzugsweise einen Wert von 200 °C, insbesondere 180 °C und speziell 170 °C nicht überschreiten. Höhere Temperaturen führen in der Regel zur Aromatisierung des Diels-Alder-Produkts I, das sich aufgrund seiner Schwerlöslichkeit im Reaktionsgemisch abscheiden kann.
- 25

Vorzugsweise wird man die Verweilzeit in der Reaktionszone so wählen, dass der Umsatz der Oxazolverbindung II einen Wert von 70 % und insbesondere einen Wert von 60 % nicht überschreitet. Üblicherweise wird man jedoch die Reaktion bis zu einem Umsatz von wenigstens 20 % und vorzugsweise wenigstens 40 % der Oxazolverbindung II führen. Die hierfür erforderlichen Verweilzeiten liegen in der Regel im Bereich von 30 Minuten bis 5 Stunden und insbesondere im Bereich von 60 Minuten bis 3 Stunden.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel bei Normaldruck oder bei erhöhtem Druck, beispielsweise bis 200 bar und vorzugsweise bis 150 bar. Sofern die Reaktionszone als Rührkesselkaskade ausgestaltet ist, arbeitet man üblicherweise bei Normaldruck oder bei einem geringfügig erhöhten oder verringerten Druck, beispielsweise 0,8 bar bis 5 50 bar und vorzugsweise 0,9 bar bis 10 bar. Bei Ausgestaltung der Reaktionszone als Strömungsrohr hat es sich bewährt, die Umsetzung bei erhöhtem Druck, beispielsweise im Bereich von 10 bar bis 200 bar, vorzugsweise im Bereich von 50 bar bis 150 bar und speziell im Bereich von 60 bar bis 120 bar durchzuführen.

10 Die Aufarbeitung des die Verbindung I enthaltenden Reaktoraustrags (Produktstrom) kann in an sich üblicher Weise, z. B. auf destillativem Wege, erfolgen. Hierbei werden leichtflüchtige Bestandteile (Leichtsieder) wie die Einsatzmaterialien II und III von der Zielverbindung I abgetrennt.

15 Überraschenderweise erreicht man besonders gute Ausbeuten an Zielverbindung I, wenn man den Produktstrom zur Entfernung leichtflüchtiger Bestandteile einer Entspannungs-Verdampfung unterwirft.

Für die Entspannungs-Verdampfung entspannt man den noch heißen Reaktoraustrag 20 nach Verlassen der Reaktionszone in eine Zone mit geringem Druck, beispielsweise einem Druck unterhalb 500 mbar, vorzugsweise unterhalb 100 mbar und insbesondere im Bereich von 1 bis 20 mbar. Die Temperaturen im in der Verdampferzone liegen vorzugsweise im Bereich von 30 bis 160 °C und insbesondere im Bereich von 40 bis 100 °C. Insbesondere führt man die Entspannungs-Verdampfung ohne zusätzlichen 25 Wärmeeintrag durch. Die Durchführung der Entspannungs-Verdampfung kann in an sich üblicher Weise, beispielsweise in einem Gas-Flüssig-Abscheider erfolgen. Die Verweilzeit in der Verdampfervorrichtung liegt in der Regel im Bereich von 1 Minute bis 30 Minuten und insbesondere im Bereich von 2 Minuten bis 10 Minuten.

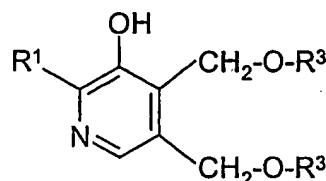
30 Bei der Entspannungs-Verdampfung werden in der Regel wenigstens 30 %, vorzugsweise wenigstens 40 %, z. B. 40 bis 95 %, insbesondere 40 bis 80 % und speziell 50 bis 70 % der im Produktstrom enthaltenen Leichtsieder, beispielsweise nicht umgesetzte Edukte II und III, verdampft. Der Rückstand wird vorzugsweise zur weiteren Aufreinigung einer Kurzweg-Destillation, beispielsweise in einem Dünnschichtverdampfer 35 wie Fallfilmverdampfer, z. B. Fallstromverdampfer, Wendelrohrverdampfer, weiterhin

Rotorverdampfer, z. B. Sambayverdampfer, unterworfen. Die Temperaturen bei der Kurzweg-Destillation werden üblicherweise Werte von 160 °C und insbesondere 140 °C nicht überschreiten und liegen bevorzugt im Bereich von 80 °C bis 140 °C. Bezuglich des Drucks gilt das zuvor für die Entspannungs-Verdampfung Gesagte. Alternativ 5 kann die Aufarbeitung auch ausschließlich durch eine Kurzweg-Destillation in der hier beschriebenen Weise erfolgen.

Auf diese Weise erhält man ein Produkt, das weniger als 10 %, vorzugsweise weniger als 5 % und insbesondere bis 1 % Leichtsieder enthält. Die auf diese Weise abgetrennten Leichtsieder bestehen im Wesentlichen aus den Edukten II und III sowie gegebenenfalls verwendetem organischem Lösungsmittel und können daher in die Reaktionszone zurückgeführt werden. 10

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich überraschenderweise durch eine bessere Selektivität bzgl. der Bildung von II im Vergleich zu den bekannten, diskontinuierlichen Verfahren des Standes der Technik aus. Zudem ermöglicht die kontinuierliche Reaktionsführung eine höhere Raum-Zeit-Ausbeute im Vergleich zu der diskontinuierlichen, bekannten Fahrweise. Über die Umsatzsteuerung wird zudem eine Bildung des aromatisierten, schwerlöslichen Produkts V weitgehend unterdrückt. Die Reinheit der 20 durch das erfindungsgemäße Verfahren gewonnenen Verbindung I erlaubt ihre sofortige Umsetzung in die 3-Hydroxypyridin-Verbindung IV. Daher betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Herstellung von 3-Hydroxypyridin-Verbindungen der allgemeinen Formel IV und von deren Säureadditionssalze, umfassend

25 a) Bereitstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I durch das zuvor beschriebene Verfahren,
b) Umwandlung der Verbindung I in eine Pyridinverbindung der allgemeinen Formel V



(V)

worin R¹, R³ und R^{3'} die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen und

c) Entfernen der Schutzgruppen R^3 und R^3' .

Die Umwandlung von I über die Verbindung V in das 3-Hydroxypyridin der allgemeinen

5 Formel IV erfolgt in an sich bekannter Weise, z. B. nach den Verfahren, die aus dem eingangs zitierten Stand der Technik und der darin genannten Literatur, sowie aus JA 7111500 (01.04.1968), DE-OS 1445882, US 3,250,778, US 3,525,749, DE-OS 1545943, DE-OS 1620045 oder GB 1293843 bekannt sind.

10 Üblicherweise wird man hierzu die Verbindung I in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise einem mit Wasser zumindest begrenzt mischbaren Lösungsmittel mit katalytischen Mengen an Säure und gegebenenfalls Wasser versetzen, wobei man unter Abspaltung der Gruppe R^2 -OH die Verbindung V erhält. Als Säuren sind hier neben Mineralsäuren insbesondere aliphatische Carbonsäuren wie Essigsäure oder

15 Propionsäure von Vorteil. Als Lösungsmittel kommen insbesondere cyclische Ether wie Tetrahydrofuran, Alkohole und deren Mischungen in Betracht.

Die Entfernung der Schutzgruppen erfolgt in an sich bekannter Weise. Im Falle der bevorzugten säurelabilen Schutzgruppen hat sich insbesondere die Behandlung von V mit wässriger Salzsäure bewährt, vorzugsweise verdünnte wässrige Salzsäure mit einer Konzentration von 0.01 bis 1 Mol/l und insbesondere im Bereich von 0.05 bis 0.5 Mol/l. Hierbei erhält man die Verbindung IV als schwerlösliches Hydrochlorid.

25 Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung verdeutlichen, sind jedoch nicht einschränkend zu verstehen.

Beispiel 1 (Vergleichsbeispiel):

4-(n-Butoxy)-3-methyloxazol (MOX) und 2-Isopropyl-1,3-dioxacyclohept-5-en (DOX)

30 wurden im Molverhältnis 1:10 in einen diskontinuierlich betriebenen Rührkessel bei einer Temperatur von 165 °C und Normaldruck über mehrere Stunden umgesetzt. Der Reaktionsverlauf wird über Momentanproben verfolgt. Nach 2,5 h betrug der Umsatz von MOX 56 %. Die Selektivität bezüglich der Bildung des Diels-Alder-Addukts betrug 83 %. Die hieraus berechnete Ausbeute an Diels-Alder-Addukt, bezogen auf MOX,

35 betrug 44 %. Die Wiederfindungsrate bei der Aufarbeitung betrug 89 %.

Beispiel 2 (Vergleich):

MOX und DOX wurden im Molverhältnis 1:10 kontinuierlich über zwei getrennte Zuläufe in einen Rührkessel mit einem Volumen von 0,5 l mit standgeregelter Austrag eingetragen, so dass eine mittlere Verweilzeit von 2,5 h resultierte. Die Reaktionstemperatur betrug 165 °C, die Umsetzung erfolgte bei Normaldruck. Der erreichte Umsatz von MOX betrug 42 %. Die Selektivität der Bildung des Diels-Alder-Adduktes betrug 80 %. Die hieraus errechnete Ausbeute an Diels-Alder-Addukt, bezogen auf MOX, betrug 10 34 %.

Beispiel 3:

In eine 2-stufige Rührkesselkaskade, bestehend aus zwei nacheinander geschalteten Rührkesselreaktoren mit je 3 l Reaktorinhalt, dosierte man MOX und DOX in einem Molverhältnis von 1:10 kontinuierlich und über zwei getrennte Zuläufe ein. Der Austrag erfolgte jeweils standgeregelt. Die Dosiermengen wurden so eingestellt, dass eine mittlere Verweilzeit im Reaktor von 2,5 h resultierte. Die Rührkesselkaskade wurde bei 165 °C und Normaldruck betrieben. Der Umsatz betrug 47 % (bezogen auf MOX), die 20 Selektivität bezüglich der Bildung des Diels-Alder-Addukts 92 %. Die Ausbeute an Diels-Alder-Addukt betrug 44 %.

Beispiel 4:

25 In einem Rohrreaktor mit einem Innenvolumen von 100 ml ($l = 40$ m, $d = 1,8$ mm), charakterisiert durch einen Bodensteinzahl $B_0 > 100$ wurde bei einem Druck von 20 bar und einer Temperatur von 165 °C MOX und DOX in einem Molverhältnis 1:10 kontinuierlich eingespeist, so dass eine mittlere Verweilzeit von 2,5 h resultierte. Der Umsatz an MOX betrug 55 %. Die Selektivität bezüglich des Diels-Alder-Addukts lag bei 93 %. 30 Die Ausbeute an Diels-Alder-Addukt betrug 53 %.

Beispiel 5:

35 In einem Rohrreaktor mit einem Innenvolumen von 5 l ($l = 10$ m, $d = 25$ mm), charakterisiert durch einen Bodensteinzahl $B_0 > 100$ wurde bei einem Druck von 80 bar und ei-

ner Temperatur von 165 °C MOX und DOX in einem Molverhältnis 1:10 kontinuierlich eingespeist, so dass eine mittlere Verweilzeit von 2,5 h resultierte.

Der 165°C heiße Reaktoraustrag wurde in einem Gas-Flüssig-Abscheider auf einen

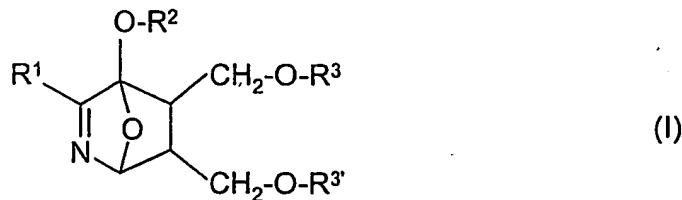
5 Druck von etwa 10 mbar entspannt. Hierbei wurden etwa 80 % der im Reaktoraustrag enthaltenen Leichtsieder als Dampfphase abgezogen und kondensiert. Die bei der Entspannungs-Verdampfung abgetrennte Flüssig-Phase wurde in einem Sambay-Verdampfer bei einer Temperatur von 120°C bis auf einen Restgehalt an Leichtsiedern von etwa 1 % abgereichert. Der Umsatz an MOX betrug 53 %. Die Selektivität bezüglich des Diels-Alder-Addukts lag bei 90 %. Die Ausbeute an Diels-Alder-Addukt betrug

10 48 %.

Die bei der Entspannungs-Verdampfung und im Sambay-Verdampfer abgetrennten Leichtsieder wurden in die Reaktion zurückgeführt.

Patentansprüche

1. Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von Verbindungen der Formel I



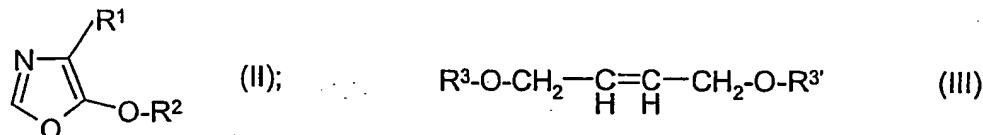
5

worin R^1 für Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes Alkyl und R^2 für gegebenenfalls substituiertes Alkyl stehen und R^3 , R^3' unabhängig voneinander für Hydroxyl-Schutzgruppen stehen, die gegebenenfalls miteinander verknüpft sind,

10

indem man einer Reaktionszone kontinuierlich eine Oxazolverbindung der allgemeinen Formel II und ein geschütztes 2-Buten-1,4-diol der allgemeinen Formel III

15



20

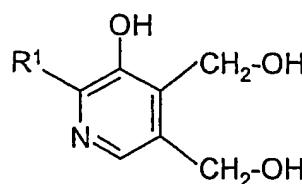
worin R^1 , R^2 , R^3 und R^3 die zuvor genannten Bedeutungen aufweisen, in einem Molverhältnis III:II von wenigstens 1:1 zuführt und aus der Reaktionszone kontinuierlich einen die Verbindung I enthaltenden Produktstrom austrägt, wobei die Reaktionszone als ein System mit geringer Rückvermischung ausgestaltet ist.

Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Reaktionszone durch eine Bodensteinzahl $B_0 > 4$ charakterisiert ist.

25

3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Reaktionszone als wenigstens 2-stufige Rührkesselkaskade ausgestaltet ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Reaktionszone als Strömungsrohr ohne Produktrückführung ausgestaltet ist.
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei man die Oxazol-Verbindung II und das geschützte 2-Buten-1,4-diol III der Reaktionszone in einem Molverhältnis III:II von mindestens 2:1 zuführt.
- 10 6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei man die Umsetzung der Oxazolverbindung II mit dem geschützten 2-Buten-1,4-diol III bis zu einem Umsatz im Bereich von 20 bis 60 %, bezogen auf II, durchführt.
- 15 7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R^3 und $R^{3'}$ in Formel III gemeinsam für eine Gruppe der Formel CR^4R^5 stehen, worin R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes Alkyl stehen.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R^2 in Formel I und II für C_1 - C_6 -Alkyl steht.
- 20 9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei man den Produktstrom zur Entfernung leichtflüchtiger Bestandteile einer Entspannungs-Verdampfung und/oder einer Kurzweg-Destillation unterwirft.
- 25 10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei man den Produktstrom zunächst einer Entspannungsverdampfung unterwirft, indem man den Produktstrom in eine Zone mit geringem Druck entspannt und anschließend den nicht verdampften Anteil einer Kurzweg-Destillation unterwirft.
- 30 11. Verfahren zur Herstellung von 3-Hydroxypyridin-Verbindungen der allgemeinen Formel IV und von deren Säureadditionssalzen

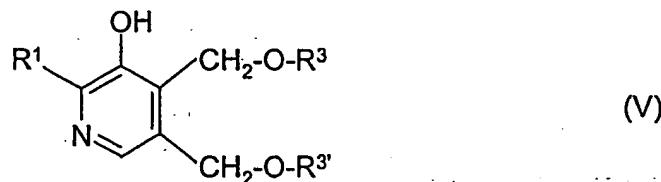


(IV)

worin R^1 für gegebenenfalls substituiertes Alkyl steht, umfassend

5 a) Bereitstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I wie in Anspruch 1 definiert durch ein Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche,

10 b) Umwandlung der Verbindung I in eine Pyridinverbindung der allgemeinen Formel V



worin R^1 , R^3 und $R^{3'}$ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen und

15 c) Entfernen der Schutzgruppen $R^{3'}$ und R^3 .

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/14832

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D498/08 C07D213/67 C07D498/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	"Diels-Alder syntheses with Oxazoles", ULLMANN'S ENCYCLOPEDIA OF INDUSTRIAL CHEMISTRY, ELECTRONIC RELEASE, 6. EDITION; 1999 XP002276418 cited in the application Kapitel Vitamines-Vitamine B6; 8.7.1.4	1,11
A	E.E. HARRIS ET AL.: "A new dimer of Pyridoxol (Vitamin B6)." JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 34, no. 6, 1969, pages 1993-1996, XP002276452 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON., US ISSN: 0022-3263 Diels-Alder Addukt 3 und Pyridoxol 5;	1,11

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 April 2004

Date of mailing of the international search report

23/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31-651-epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14832

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D498/08 C07D213/67 C07D498/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	"Diels-Alder syntheses with Oxazoles", ULLMANN'S ENCYCLOPEDIA OF INDUSTRIAL CHEMISTRY, , ELECTRONIC RELEASE, 6. EDITION; 1999 XP002276418 in der Anmeldung erwähnt Kapitel Vitamines-Vitamine B6; 8.7.1.4	1,11
A	E.E. HARRIS ET AL.: "A new dimer of Pyridoxol (Vitamin B6)." . JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., Bd. 34, Nr. 6, 1969, Seiten 1993-1996, XP002276452 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON., US ISSN: 0022-3263 Diels-Alder Addukt 3 und Pyridoxol 5;	1,11

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

7. April 2004

23/04/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651-epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bosma, P

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.